



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

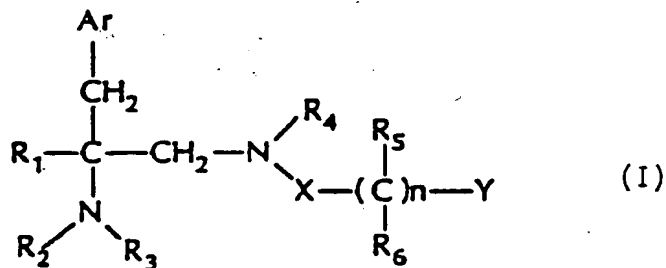
(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07C 233/40, A61K 31/16 C07C 233/37, 233/36, 211/27 A61K 31/135, C07D 295/125 A61K 31/535, C07D 207/325 A61K 31/40	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/2227 (43) Date de publication internationale: 11 novembre 1993 (11.11.9)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH93/00106 (22) Date de dépôt international: 22 avril 1993 (22.04.93) (30) Données relatives à la priorité: 1365/92-0 28 avril 1992 (28.04.92) CH (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE [US/CH]; 7, route de Drize, CH-1227 Carouge (CH). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement) : ROCHER, Jean-Phi- lippe [FR/FR]; 21, rue Maryse-Bastie, F-74240 Gaillard (FR).		(74) Mandataires: DOUSSE, Blasco etc. ; 7, route de Driz- CH-1227 Carouge (CH). (81) Etats désignés: AU, CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NI, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: DIAMINE DERIVATIVES HAVING SELECTIVE AFFINITY FOR SIGMA RECEPTORS

(54) Titre: DERIVES DIAMINES AYANT UNE AFFINITE SELECTIVE POUR LES RECEPTEURS SIGMA

(57) Abstract

Diamine derivatives of formula (I), wherein $n = 0-8$; R_1 is hydrogen or a C_{1-3} alkyl residue; each of R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is hydrogen, a C_{1-6} alkyl residue, branched C_{4-12} alkyl or alkenyl; R_2 and R_3 together may form a C_{3-8} ring optionally including a heteroatom and optionally partially or wholly unsaturated; R_5 and R_6 taken together may form a C_{2-8} ring; X is a single bond, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-S(O)-$, or $-S(O)_2-$; Y is an alkyl residue, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, adamantyl, optionally substituted phenyl or an aromatic heterocyclic ring; Ar is an optionally substituted phenyl radical, naphthyl or an aromatic heterocyclic ring. Said derivatives are psychotropic agents particularly suitable for treating psychotic disorders, convulsion, dyskinesia, brain distress (ischaemia, hypoxia) and anxiety, and further have anti-inflammatory properties.



(57) Abrégé

L'invention concerne des dérivés diaminés de formule (I) dans laquelle: $n = 0$ à 8; R_1 représente un hydrogène ou un reste alkyle de C_1 à C_3 ; R_2, R_3, R_4, R_5 et R_6 représentent indépendamment un hydrogène, un reste alkyle (1 à 6 C), alkyle ramifié (4-12 C), alkényle; R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former un cycle (3 à 8 C) pouvant inclure un hétéroatome et pouvant être partiellement ou totalement insaturé; R_5 et R_6 pris ensemble peuvent former un cycle (2 à 8 C); X représente une liaison simple, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$; Y est un reste alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, phényle substitué ou non ou un hétérocycle aromatique; Ar est un radical phényle substitué ou non, naphthyle ou un hétérocycle aromatique; ces dérivés sont des psychotropes plus particulièrement indiqués dans les troubles psychotiques, les convulsions, les dyskinesies, les souffrances cérébrales (ischémie, hypoxie) et l'anxiété. Ils possèdent également des propriétés anti-inflammatoires.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbaude	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

DERIVES DIAMINES AYANT UNE AFFINITE SELECTIVE POUR LES RECEPTEURS SIGMA

La présente invention concerne principalement le domaine de la neurologie et a pour objet de nouveaux dérivés de structure 1,2-éthylène diamine α substitués et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Ces composés sont des ligands à haute affinité pour les récepteurs sigma et ils présentent une très forte sélectivité pour ces récepteurs. Ils sont utiles pour le traitement des troubles psychotiques, des convulsions, des dyskinésies et des souffrances cérébrales consécutives à des épisodes d'hypoxie, d'anoxie ou d'ischémie associés à des attaques cérébrales, cardiaques ou d'origine périnatale par exemple. Ils possèdent aussi des propriétés anxiolytiques et peuvent être utilisés pour cet usage.

D'autres part, ces composés sont indiqués dans les affections inflammatoires et plus particulièrement celles qui mettent en jeu des réactions immunitaires à médiation cellulaire.

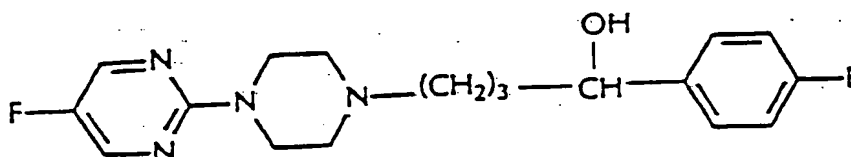
Etat de la technique

Les neuroleptiques classiques ont un mécanisme d'action basé en partie sur un puissant blocage des récepteurs dopaminergiques D_2 . Ce phénomène est cependant la cause de leurs effets secondaires majeurs. La découverte de neuroleptiques potentiels atypiques présentant peu d'effets secondaires comme le rimcazole, le remoxipride, le BMY 14802 ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement de ces pathologies. Ces derniers composés présentent une faible affinité vis à vis des récepteurs dopaminergiques D_2 , mais une assez forte affinité sur les récepteurs sigma [H. Prücher, R. Gottschlich, A. Haase, M. Stohrer et C. Seyfried, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1992, 2, 165-170] .

Les récepteurs sigma font donc actuellement l'objet d'intenses recherches, non seulement dans le domaine des psychotropes [J.M. Walker, W.D. Bowen, F.O. Walker, R.R. Matsumoto, B. De

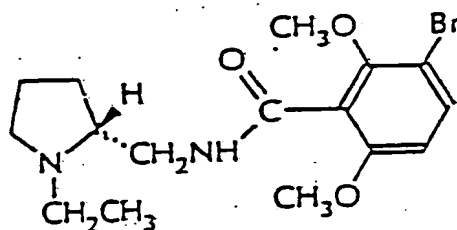
Costa et K.C. Rice, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355-402], mais aussi dans la découverte de nouveaux neuroprotecteurs [M.J. Pontecorvo, E.W. Karbon, S. Goode, D.B. Cissold, S.A. Borosky, R.J. Patch et J.W. Ferkany, Brain Research Bulletin, 1991, 26, 461-465].

La plupart des ligands sigma portent des fonctions aminées, certains possèdent un motif "éthylène-diamino" totalement inclu dans un cycle comme le cycle pipérazine (rimcazole,



BMY 14802

BMY 14802, opipramol) ou bien partiellement inclu dans un cycle, ce qui est le cas des dérivés 2-méthylène-amino-pyrrolidines comme le remoxipride.



Remoxipride

La demande internationale WO 91/12247 décrit des pyrrolidinyl-cyclohexylamines possédant une forte affinité sur les récep-

teurs sigma ainsi que des propriétés psychotropes. Une publication récente [B.R. De Costa, L. Radesca, L. Di Paolo et W.D. Bowen, J. Med. Chem., 1992, 35, 38-47] décrit des pyrrolidiny-l-éthylamines comme étant de puissants ligands du récepteur sigma, mais une affinité micromolaire sur le récepteur dopaminergique D₂ est cependant observée.

Le document U.S. 5039706 décrit un dérivé de type phényléthylène-diamine appartenant à une famille de molécules présentant des propriétés anti-inflammatoires par inhibition de la phospholipase A₂ (immunité humorale) ; ce document ne suggère aucun effet psychotrope pour ces composés.

Les documents européens EP 0 402 646 et EP 0 407 217 présentent des formules de revendication très larges mais aucun composé décrit ne se rapporte à la formule I; il n'indique aucun intérêt en neuropharmacologie pour ces produits.

Le document européen EP 0290377 décrit une classe de dérivés benzamides possédant des activités anti-arythmiques uniquement.

La présente invention est basée sur la découverte d'une nouvelle classe de composés de structure 1,2-éthylène diamine substitués en α par un radical benzylique. Sur le plan structural, ces molécules montrent que, par rapport aux autres ligands sigma de type pyrrolidiny-l, le radical aromatique Ar apporte de manière surprenante une sélectivité absolue vis à vis des récepteurs dopaminergiques. De plus, la fonction amine en α , même non substituée, confère une forte activité in-vitro et in-vivo.

De part leur spécificité moléculaire, ces molécules présentent les propriétés pharmacologiques généralement observées pour les autres ligands sigma. Les composés décrits dans le présent brevet antagonisent les convulsions induites par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et ont un effet remarquable dans les hypoxies, ainsi que dans plusieurs tests antipsychotiques à des doses jusqu'à présent jamais atteintes pour cette classe de ligands.

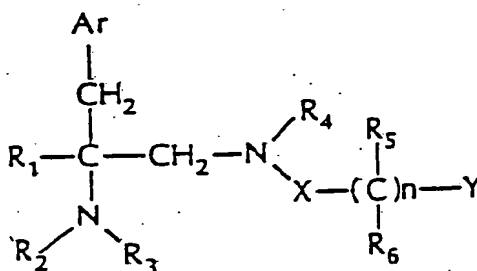
Des effets anti-amnésiques [B. Earley, M. Burke, B.E. Leonard,

C. Gouret et J.L. Junien ,Brain Research, 1991, 546, 282-286; L. Tristmans, G. Clincke et B. Peelmans, Drug Develop. Res., 1990, 20, 473-482], anxiolytiques (WO 90/14067) et sur la motilité digestive [J.L. Junien, M. Gue, X. Pascaud, J. Fioramonti et L. Bueno, Gastroenterology, 1990, 99, 684-689] ont été décrits pour des composés sigma, ce qui confère un intérêt évident des composés de l'invention dans ces domaines pharmacologiques et thérapeutiques.

Des récepteurs sigma ont été caractérisés à la surface des lymphocytes et des effets sur la prolifération lymphocytaire ont été observés [D.J.J. Carr, B.R. De Costa, L. Radesca et J.E. Blalock, Journal of Neuroimmunology, 1991, 35, 153-166] avec des ligands sigma; le document européen EP 0 386 997 décrit des activités immunosuppressives et anti-inflammatoires pour des ligands sigma. Les molécules de la présente invention sont donc des anti-inflammatoires potentiels, plus particulièrement applicables dans les affections pathologiques consécutives à la mise en jeu de l'immunité cellulaire, par exemple dans les états inflammatoires chroniques comme dans les arthrites et les pathologies inflammatoires cutanées comme les eczémas.

Description de l'invention

Les composés de l'invention répondent à la formule suivante:



(I)

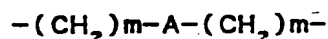
dans laquelle:

n = est un nombre sélectionné de 0 à 8;

R_1 représente un hydrogène, un reste alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent indépendamment un hydrogène, un reste alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, hydroxyalkyle, haloalkyle, cycloalkylalkyle, alcoxyalkyle, haloalcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, carboxyalkyle, alcanoyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, arylsulfinyle et arylsulfonyle;

R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former un cycle répondant à la formule:



où A représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote substitué par un reste hydrogène, un reste alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, ;

m est un nombre sélectionné de 1 à 3;

R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former un cycle hydrocarboné insaturé de C_4 à C_5 ;

R_5 et R_6 pris ensemble peuvent former un cycle (2 à 8 C);

X représente une liaison simple, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$;

Y est un reste alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle, haloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, alcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkényle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, carboxyalkyle, alkanoyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, arylsulfinyle, arylsulfonyle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, aralcoxy, hétéroaralcoxy, arylamino, hétéroarylamino, aralkylamino, hétéroaralkylamino, arylthio, hétéroarylthio, aralkylthio, hétéroaralkylthio; chacun des groupes Y précédents peut de plus porter un ou plusieurs substituants sélectionnés

parmi les radicaux hydrogène, hydroxy, alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, hydroxyalkyle, halo, haloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, alcoxyalkyle, haloalcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, carboxyalkyle, alcanoyl, cyano, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkényle et alkynyle;

Ar est un radical sélectionné parmi les radicaux suivants: aryle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, aralcoxy, hétéroaralcoxy, arylamino, hétéroarylamino, aralkylamino, hétéroaralkylamino, arylthio, hétéroarylthio, aralkylthio, hétéroaralkylthio; chacun des groupes Ar précédents peut de plus porter un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi les radicaux hydrogène, hydroxy, alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, hydroxyalkyle, halo, haloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, alcoxyalkyle, haloalcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, carboxyalkyle, alcanoyl, cyano, amino, nitro, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkényle et alkynyle;

L'invention s'étend aussi à tous les sels pharmaceutiquement acceptables.

Il est bien entendu que la présente invention inclut les composés racémiques correspondant à la formule I et aussi les énantiomères optiquement actifs, tout particulièrement ceux qui ont la configuration absolue en R₁ qui a été fixée par un acide aminé naturel (L) précurseur de la synthèse.

Le traitement de troubles neurologiques, en particulier les troubles psychotiques, les dyskinésies, les convulsions, les épisodes d'hypoxie, d'anoxie ou d'ischémie associés à des attaques cérébrales ainsi que la prévention des troubles d'origine neurotoxique ainsi que ceux consécutifs à des affections neurodégénératives, peuvent être réalisés par l'administration de doses thérapeutiques de composé de formule I.

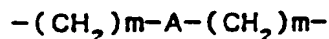
Une famille de composés préférée correspond toujours à des molécules de formule I pour lesquels :

n = est un nombre sélectionné de 0 à 8;

R_1 représente un hydrogène, un reste alkyle de C_1 à C_3 , alkyle ramifié, alkényle, cycloalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent indépendamment un hydrogène, un reste alkyle de C_1 à C_8 , alkyle ramifié, alkényle cycloalkyle, hydroxyalkyle cycloalkylalkyle, alcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle;

R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former un cycle répondant à la formule:



où A représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote substitué par un reste hydrogène, un reste alkyle de C_1 à C_3 ;

$m = 2$;

R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former un cycle hydrocarboné insaturé de C_4 à C_5 .

X représente une liaison simple, $-CH_2-$, $-C(=O)-$;

Y est un reste alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, aralkyle, aryle, alkényle, alkénylalkyle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, aralcoxy, hétéroaralcoxy, chacun des groupes Y précédents peut de plus porter un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi les radicaux hydrogène, hydroxy, alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, adamantyle, halo, haloalkyle, aralkyle, aryle, carboxyalkyle, alkanoyle, cyano, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkényle et alkynyle;

Ar est un radical sélectionné parmi les radicaux suivants: aryle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, aralcoxy, hétéroaralcoxy, chacun des groupes Ar précédents peut de plus porter un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi les radicaux hydrogène, hydroxy, alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, adamantyle, halo, haloalkyle, aralkyle, aryle, carboxyalkyle, alkanoyle, cyano, amino, monoalkylamino, dial-

kylamino, carboxyalkényle et alkynyle;

Les composés suivants présentent un intérêt tout particulier :

(S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide;

(R,S)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide;

(S)-(-)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide;

(S)-(+)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(3,4-dichloro-phényl)-acétamide;

(S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(1-adamantyl)-acétamide;

(S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(R)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-(2-méthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(4-morpholino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(1-pyrrolo)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(1-pyrrolidino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(1-butyramido)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(1-butanamino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

Description détaillée de l'invention

Dans les composés de la formule I, le terme "alkyle" employé seul ou accolé avec d'autres termes comme "hydroxyalkyle", s'étend à des chaînes hydrocarbonées linéaires ou ramifiées pouvant comprendre jusqu'à 10 atomes comme les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, n-pentyle, iso-pentyle, neopentyle. Le terme cycloalkyle correspond à des radicaux cycliques de 3 à 10 atomes de carbone comme cyclopropyle et cyclohexyle. Le terme cycloalkylalkyle correspond à des radicaux cycliques de 4 à 20 atomes pouvant être branchés comme le radical méthylcyclopropyle ou bien polycycliques comme le radical adamantyle.

Le terme "haloalkyle" décrit des chaînes hydrocarbonées où un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne alkyle sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier brome, chlore ou fluor. Ce terme comprend aussi les termes monohaloalkyle et polyhaloalkyle où dans ce cas une chaîne alkyle peut être substituée par une combinaison des différents atomes d'halogène cités, par exemple il peut s'agir d'un groupe trifluorométhyle.

Le terme "hydroxyalkyle" correspond à des groupes alkyles linéaires ou ramifiés de C₁ à C₁₀ où un des atomes peut être substitué par un groupe hydroxyle.

Le terme "alkényle" et le terme "alkénylalkyl" comprennent des restes linéaires ou branchés possédant 2 à 10 atomes de carbone et contenant au moins une double liaison carbone-carbone comme le groupe allyle tandis que le groupe "alkinyle" et "al-

kinylalkyl" doit comporter lui au moins une triple liaison carbone-carbone comme par exemple le radical propargyle.

Le terme "alcoxyalkyle" désigne des chaînes linéaires ou branchées contenant un atome d'oxygène et une portion alkyle pouvant compter jusqu'à 10 atomes de carbone, comme par exemple le groupe méthoxy. Ces derniers radicaux peuvent eux-même être substitués par des atomes d'halogène pour conduire aux groupes "haloalcoxyalkyle".

Le terme "aryle" s'applique à tous les systèmes aromatiques hydrocarbonés de C₅ à C₁₀ mono ou polycycliques comme les restes phényle, naphtyle. Le terme "hétéroaryle" comprend des systèmes aromatiques contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis indépendamment parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre; il peut s'agir de systèmes mono ou polycycliques possédant 5 à 10 atomes comme les groupes pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, furanyle, pyridinyle, indolyle, benzothiophényle, quino-léinyle.

Les composés de l'invention répondent à la formule I, ils peuvent être isolés sous forme de base libre ou bien sous forme de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables à titre de médicaments; à titre d'exemples non limitatifs, il peut s'agir d'acide minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, ou d'acides organiques comme l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide oxalique, des acides aryles ou alkyles sulfoniques. Ces composés peuvent être partiellement solvatés, par exemple hydratés.

L'invention s'étend non seulement aux composés racémiques, mais aussi aux formes optiquement actives des composés et de leurs sels. Les composés chiraux peuvent être préparés à partir de précurseurs chiraux comme les acides aminés naturels, ou bien par des méthodes classiques de cristallisation fractionnée par réaction de la forme racémique avec un acide optiquement actif comme l'acide tartrique lévogyre ou dextro-

gyre.

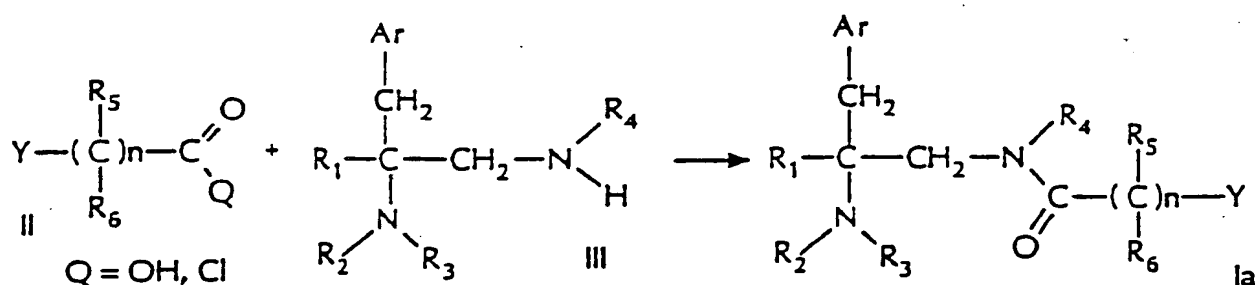
Procédés de synthèse

Les composés de l'invention répondent à la formule I, ils peuvent être isolés sous forme de base libre ou bien sous forme de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables à titre de médicaments. L'invention s'étend non seulement aux composés racémiques, mais aussi aux formes optiquement actives.

On peut préparer de façon connue, les composés ayant la formule I. Deux voies de synthèse sont illustrées dans les exemples ci-après.

Suivant le schéma 1, on réalise la condensation d'un dérivé d'acide carboxylique de formule II sur une éthylène diamine substituée en α et répondant à la formule III.

Schéma 1



Les substituants portés par les produits de départ correspondent à ceux spécifiés dans la formule générale de la présente invention excepté le fait que la moitié éthylène-diamino III ne peut pas être diacylée. En conséquence, R₂ et/ou R₃ peuvent représenter un groupement protecteur de la fonction amine pri-

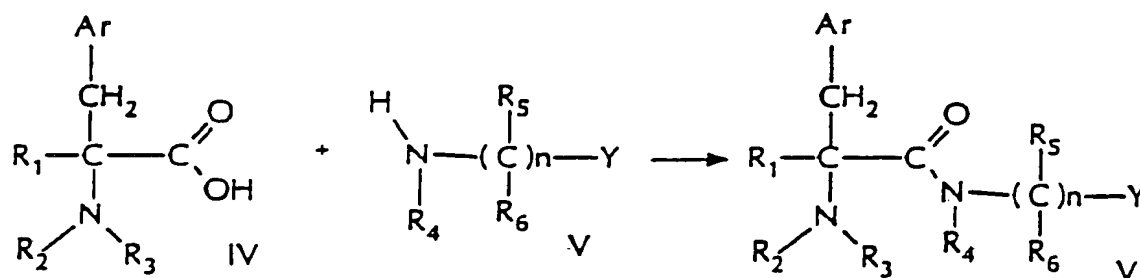
naire ou secondaire tels que ceux présentés par exemple dans "Protective group in organic synthesis" T.W. Greene, 1^{ère} édition (Wiley) 218-287. Le groupement protecteur préféré est un t-Butyl-carbamate (BOC). Une étape de déprotection se rajoute donc après la réaction d'acylation lorsque au moins un des R₂ et R₃ est H.

Les composés de départ de structure éthylène-diamino correspondant à la formule III proviennent en général d' α -amino- α -arylalkyl-carboxamides qui sont des dérivés d'acides aminés naturels ou obtenus par synthèse selon les procédés classiques. Lorsque les acides aminés précurseurs sont chiraux, la synthèse conduit à des composés optiquement actifs.

La réaction d'acylation suivant le schéma 1 est effectuée de manière classique en utilisant le composé de formule II sous forme de chlorure d'acide (Q = Cl) en présence d'une amine tertiaire, ou bien directement à partir de la forme acide selon des méthodes d'activation usuelles comme les méthodes utilisant la formation d'un anhydride mixte ou d'un dérivé imidazolé. Un procédé préféré est celui utilisant une carbodiimide, comme la dicyclohexylcarbodiimide en présence de 1-hydroxybenzotriazole, qui est un agent qui limite les phénomènes de racémisation.

Le composé carboxamido (Ia) peut aussi être réduit par les agents de réduction classiques: hydrure de lithium aluminium (LiAlH₄), alane (AlH₃), borane méthylsulfure, etc.... Il conduit ainsi aux dérivés de structure I où X = -CH₂ -. Dans le cas où (Ia) comporte un groupe protecteur, une étape supplémentaire de déprotection est réalisée avant ou après la réduction.

Le schéma 2 représente la condensation d'un dérivé d'acide aminé naturel ou de synthèse, sur une partie aminée. Cette réaction s'effectue selon les procédés mentionnés plus haut, toutefois, on préférera les méthodes utilisant une carbodiimide et associant un réactif pour minimiser les risques de racémisation.

Schéma 2

Le dérivé de formule VI conduit aux composés de type I revendiqués après une étape de réduction, conduite suivant les procédés décrits précédemment. Une étape de déprotection est éventuellement réalisable avant ou après la réduction de la fonction carboxamido.

Lorsque R₂ et/ou R₃ représentent un atome d'hydrogène, le composé VI pourra être alkylé suivant par exemple les procédés classiques utilisant des halogénures d'alkyle en présence d'une base, par des procédés d'amination réductrice en utilisant un aldéhyde et le cyanoborohydrure de sodium, ou pour conduire à un hétérocycle insaturé de type pyrrole suivant le procédé décrit par M. Artico, F. Corelli, S. Massa et G. Stefancich, *Synthesis*, 1983, 931.

Lorsque R₂ et/ou R₃ représentent un atome d'hydrogène et R₄ un résidu alkyl, le composé I ainsi substitué peut servir lui-même de substrat pour des réactions classiques d'acylation ou d'alkylation suivant le produit final de structure I souhaitée.

Les modes opératoires qui suivent illustrent de façon non limitative la préparation des diamines de l'invention ainsi que des dérivés intermédiaires.

Les produits sont soit obtenus dans un état de pureté satisfaisant, soit purifiés par les techniques appropriées qui sont indiquées dans les exemples comme la recristallisation et la chromatographie sur colonne. Dans ce dernier cas, on utilise favorablement la technique dite de chromatographie "Flash" sur un support de silice (marque "SDS", produit gel de silice chromagel 60 ACC, granulométrie 230 à 400 mesh).

La pureté, l'identité et les caractéristiques physicochimiques des produits préparés sont rapportées et déterminées par:

- leur point de fusion déterminé par la méthode du tube capillaire
- la chromatographie sur couches minces (CCM) de silice (marque "MERCK" réf. 60 F 254).

Les chromatogrammes sont observés en lumière ultraviolette de 254 nm de longueur d'onde et/ou après révélation par pulvérisation de réactifs courants. Les R_f observés sont indiqués ainsi que les conditions de migration.

- l'analyse élémentaire
- la spectrométrie de masse utilisant la technique d'impact électronique (EI).
- la mesure du pouvoir rotatoire ([α]_D) dans des conditions (concentration, solvant, température) indiquées de façon conventionnelle.

Exemple 1

Fumarate de (S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide.

a) (S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-phénylalaninamide.

Dans un ballon, on introduit 7 g (42,6 mM) de

(S)-phénylalaninamide et on ajoute 1,8 g (45 mM) de soude dans 4 ml d'eau et 8 ml de tert-butanol. Puis, on ajoute sous agitation 10,92 g (50 mM) de di-tert-butyl-dicarbonate par petites fractions. Il se produit une légère exothermie et en fin d'addition, on rajoute 4 ml de tert-butanol. Après 1 heure de réaction, le milieu réactionnel est repris par de l'acétate d'éthyle et cette phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution de carbonate de potassium à 20 % dans l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée à sec. Le produit brut obtenu est lavé avec de l'eau et de l'hexane. On obtient 9,6 g (85,3 %) de poudre blanche. F = 147-149°C.

b) (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-amine.

Dans un ballon tricol de 500 ml maintenu sous azote et muni d'un agitateur magnétique, on introduit 3,23 g (85 mM) d'hydruure de lithium aluminium et 100 ml de THF sec. En maintenant la température à 60°C, on coule 9g (34 mM) d'amide obtenu comme précédemment et solubilisé dans 200 ml de THF. La réaction est arrêtée après 1heure 30 minutes . Un "collage" des sels d'aluminium est réalisé en ajoutant au milieu refroidi 3,3 ml d'eau, puis 3,3 ml de soude 1N et ensuite 7 ml d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur Na₂SO₄, puis évaporée. Le résidu huileux (7,5 g) est utilisé tel que pour la suite de la synthèse.

c) Chlorure de l'acide 5-phénylvalérique.

Dans un ballon, on introduit 8,0 g (45 mM) d'acide 5-phénylvalérique, 80 ml de toluène et 0,1 ml de diméthylformamide. On chauffe à 80°C et on ajoute goutte à goutte sous agitation, 4,3 ml (49 mM) de chlorure de thionyle, puis on chauffe jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse. On évapore à sec et on obtient ainsi 8,8 g de chlorure de l'acide 5-phénylvalérique qui est utilisé tel quel pour la synthèse suivante.

d) (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide.

5,1 g (20,4 mM) de (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-amine obtenu en 1 (b) sont repris par 100 ml de THF sec et placés dans un ballon. On ajoute 2,2 g (22 mM) de triéthylamine et on place le ballon dans un bain de glace. On coule ensuite goutte à goutte 4,32 g (22 mM) de chlorure d'acide 1 (c) dilué dans 50 ml de THF. Après la fin d'addition, on laisse agiter une nuit, puis on jette le milieu réactionnel dans de l'eau et on extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : mélange d'acétate d'éthyle 40 % et d'hexane 60 %). Après évaporation des fractions contenant le produit de Rf 0,3 en CCM avec le même éluant, on récupère 3,6 g (43 %) de (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide. F = 132-134 ° C.

e) (S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide.

Dans un ballon de 250 ml contenant 3,5 g (8,5 mM) du composé préparé précédemment, on introduit 25 ml de dichlorométhane sec. Le milieu est maintenu sous agitation dans un bain de glace. Puis on coule lentement, 10 ml d'acide trifluoroacétique. Après 2 heures, le milieu est évaporé à sec, puis le résidu est repris par 150 ml d'éther. Après lavage de la phase étherée par de l'eau, puis par une solution de carbonate de potassium à 20 %, la phase organique est décantée, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée à sec. On obtient, après recristallisation du résidu dans l'acétate d'éthyle, 1,84 g (69,9 %) de (S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide . F = 64-66°C, pâteux.

CCM: 0,4 - 0,5 (dichlorométhane 90 % - méthanol 10 %)

$[\alpha]^{24}_D = + 8,0^\circ$ (C = 2 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour $C_{20}H_{26}N_2O + 2/3 H_2O$: C: 74,53, H: 8,29, N: 8,69. Trouvé: C: 74,59, H: 8,20, N: 8,63.

m/z (EI) 310 (M^+).

f) Fumarate de (S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide.

17,0 g (54,8 mM) de produit 1 (e) sont repris par 400 ml d'éther et 50 ml de méthanol, puis on rajoute dans un bain de glace, 6,38 g (55 mM) d'acide fumarique en solution dans le méthanol. Après lavage à chaud dans l'isopropanol du précipité obtenu, on récupère 13,2 g (56,5 %) de fumarate de (S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide pur. F = 111-113 °C.

$[\alpha]^{26}_D = + 5,9^\circ$ (C = 1,2 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour $C_{24}H_{30}N_2O_5$: C: 67,59, H: 7,09, N: 6,57. Trouvé: C: 67,63, H 7,07, N: 6,71.

Exemple 2

Fumarate de (R,S)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)valéramide.

a) (R,S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-N'-méthylphénylalaninamide.

Une solution contenant 15,9 g (60 mM) de (R,S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-phénylalanine, 6,06 g (60 mM) de triéthylamine dans 240 ml de THF sec est maintenue sous agitation dans

un bain de glace à 4 °C. On ajoute goutte à goutte 7,8 ml (60 mM) de chloroformate d'isobutyle, puis après 15 mn, on coule 9,0 ml (100 mM) d'une solution de méthylamine à 33 % dans l'éthanol. Deux heures après la fin d'addition, le mélange est jeté dans de l'eau, et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis séchée et évaporée sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est ensuite lavé à l'eau et à l'hexane, puis le produit est ensuite séché pour conduire à 12,75 g (76,4 %) de dérivé attendu. F = 150-152 °C.

b) (R,S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-méthylamine.

De manière analogue à l'exemple 1(b), il est synthétisé à partir de 12 g (43 mM) d'amide précédent. On obtient 9,3 g (81,9 %) d'huile incolore, utilisée telle que pour la suite.

c) (R,S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide.

De manière semblable à l'exemple 1(d), à partir de 9,3 g (35 mM) d'amine 2(b) et de 6,9 g (35 mM) de chlorure de l'acide 5-phénylvalérique. On isole après chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle 40 % - hexane 60 %), 3,7 g (25 %) de produit attendu sous forme d'une huile.

d) fumarate de (R,S)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)valéramide.

De façon analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,5 g (3,5 mM) du produit 2(c), le produit huileux obtenu est repris par 100 ml d'éther et on rajoute 406 mg (3,5 mM) d'acide fumarique en solution dans le méthanol. Après recristallisation dans l'isopropanol, on récupère 1,18 g (76,6 %) de fumarate de (R,S)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide. F = 125-127 °C

CCM (base): 0,5 - 0,6 (dichlorométhane 92 % - méthanol 8 %)

Analyse élémentaire: calculée pour $C_{25}H_{32}N_2O_5$: C:68,16, H: 7,32, N: 6,36. Trouvé: C: 67,91, H: 7,39, N: 6,39.

m/z (EI) 324 (M^+).

Exemple 3

Chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide.

a) trifluoroacétate de (S)-N'-méthyl-phénylalaninamide.

26,8 g (96,4 mM) de (S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-N'-méthyl-phénylalaninamide préparé comme en 2 (a) à partir de (S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-phénylalanine sont placés dans un ballon contenant 80 ml de dichlorométhane sec, puis, dans un bain de glace, on coule progressivement 60 ml d'acide trifluoroacétique et on laisse agiter une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé à sec, repris par un mélange d'hexane 50 % et d'éther 50 %. Le sel est récupéré par filtration et séché. On obtient 23,7 g (84,2 %) de trifluoroacétate de (S)-N'-méthyl-phénylalaninamide. F = 139-141 °C.

b) (S)-N-(diméthylamino)-N'-méthyl-phénylalaninamide.

A une solution contenant 18,4 g (63 mM) de sel 3 (a) dans 200 ml de méthanol, on ajoute sous agitation, à température ambiante, 63 ml (735 mM) de formaldéhyde à 35 %. Le mélange est porté à reflux léger pendant 1 heure, puis, après retour à 20 °C, on ajoute lentement, par petites portions, 8,4 g (222 mM) de borohydrure de sodium. Après 1 heure d'agitation, le milieu est évaporé à sec, le résidu est ensuite repris par 30 ml de soude 1N et extrait par le dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis séchée et concentrée sous vide. L'huile

obtenue est chromatographiée sur colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle 50 % - dichlorométhane 50 %). On obtient 7,0 g (53,9 %) d'huile correspondant au produit de $R_f = 0,4$ dans le mélange éluant dichlorométhane 90 % - méthanol 10 %. Elle est utilisée telle quelle pour la suite.

Le produit a été caractérisé sous forme de chlorhydrate, à partir de 618 mg (3mM), on isole 560 mg (76,6 %) de chlorhydrate de (S)-N-(diméthylamino)-N'-méthyl-phénylalaninamide. $F = 140-142^\circ\text{C}$.

c) (S)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthylamine.

De manière semblable à l'exemple 1 (b), à partir de 6,4 g (31 mM) de produit précédent, on isole 6,0 g de produit brut utilisé pour l'étape suivante.

d) Chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide.

De façon analogue à l'exemple 1 (d), à partir de 4,0 g (20,8 mM) d'amine 3 (c) et 3,9 g (20 mM) de chlorure d'acide 1 (c), on isole après chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle 70 % - dichlorométhane 30 %) 3,2 g (45,4 %) de produit attendu de $R_f = 0,2$ dans ce mélange éluant. Le chlorhydrate est réalisé dans l'éther, à partir de 1,4 g de produit, après recristallisation dans un mélange dichlorométhane 70 ml - éther 30 ml, on obtient 1,4 g de chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide. $F = 86-88^\circ\text{C}$, pâteux, hygroscopique.

CCM (base) : 0,6 - 0,7 (dichlorométhane 95 % - méthanol 5 %)
 $[\alpha]^{19}_D = -19,4^\circ$ (C= 0,62 %, éthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O} + 1/6 \text{H}_2\text{O} + 1/4 \text{HCl}$: C: 68,80, H: 8,33, N: 6,90, Cl: 11,20. Trouvé: C: 68,80, H: 8,55, N: 6,90, Cl: 11,22.

m/z (EI) 352 (M^+).

Exemple 4

Di-chlorhydrate de (S)-(+)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

a) Chlorhydrate de (S)-N,N-diméthyl-phénylalanine.

La N-diméthylation de l'ester méthylique de la (S)-phénylalanine est réalisé suivant le procédé décrit en 3 (b), à partir de 21,55 g (100 mM) d'ester méthylique de (S)-phénylalanine, on obtient 16,7 g (80,6 %) d'ester méthylique de (S)-N-(diméthylamino)-phénylalanine. La saponification est conduite sur 14,5 g (70 mM) d'ester, dans 150 ml d'HCl 6 N à reflux. Après évaporation à sec d'HCl, le résidu est repris par 150 ml d'éthanol absolu et 60 ml d'oxyde de propylène et porté à reflux. 4,4 g (27 %) de précipité est isolé par filtration, lavé à l'éther, identifié comme le chlorhydrate de (S)-N,N-diméthyl-phénylalanine. F = 213-215°C.

b) N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide.

Un ballon tricol de 500 ml muni d'un agitateur magnétique et contenant 51,7 ml (420 mM) de méthylamine à 33 % dans l'éthanol et 100 ml de THF est maintenu dans un bain de glace. On ajoute progressivement 27 g (140 mM) de Chlorure de l'acide 5-phénylvalérique 1 (c) dilué dans 250 ml de THF sec. Après la fin d'addition, le mélange est laissé remonté à température ambiante et agité 12 heures. Le milieu est ensuite jeté dans l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau et avec une solution aqueuse de carbonate de potassium à 20 %. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée à sec pour donner 25,7 g (96 %) d'huile orangée utilisée telle quelle pour la suite.

c) N-méthyl-phényl-5-pentylamine.

Selon le procédé décrit en 1 (b), à partir de 24,0 g (125 mM) d'amide 4 (b), on aboutit à 21,7 g (98 %) de N-méthyl-phényl-5-pentylamine qui est une huile.

d) (S)-N,N-(diméthyl)-N'-méthyl-N'-(5-phénylpentyl)-phénylalaninamide.

4,8 g (20,9 mM) de chlorhydrate de (S)-N,N-diméthyl-phénylalanine 4 (a) sont placés dans un ballon tricol de 100 ml muni d'un agitateur magnétique et maintenu sous azote et à 4 °C. On ajoute 54 ml de chloroforme anhydre, 3 ml (20,9 mM) de triéthylamine, 3,7 g (20,9 mM) d'amine 4 (c) et 3,2 g (17,4 mM) de 1-hydroxy-benzotriazole à 85 %. Après 10 mn d'agitation, 4,8 g (23,3 mM) de dicyclohexylcarbodiimide sont ajoutées. Le milieu est agité 24 heures en le laissant progressivement remonter à température ambiante, puis filtré pour éliminer la dicyclohexylurée formée pendant la réaction. Le solvant est évaporé, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et après plusieurs lavages avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane 95 % - méthanol 5 %), on obtient 4,7 g (61,1 %) de produit attendu sous forme d'huile, R_f: 0,5 dans l'éluant utilisé pour la purification.

e) Di-chlorhydrate de (S)-(+)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

Une solution d'alane (AlH₃) 1 M est préparée en ajoutant goutte à goutte 0,5 équivalents d'acide sulfurique à température ambiante à une solution 1 M d'hydruure de lithium aluminium maintenue sous agitation et à 20 °C. 60 ml de cette solution fraîchement préparée sont introduits dans un tricol de 250 ml maintenu sous atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte, sous agitation, une solution de 4,2 g (11,9 mM) d'a-

mide 4 (d) dans 20 ml de THF anhydre. 30 minutes après la fin d'addition, le mélange réactionnel est jeté dans une solution à 4 °C de 100 ml de soude 1N, puis extrait par le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée pour conduire à 3,9 g (97 %) de produit huileux.

A partir de 1,2 g de produit base, on fait le di-chlorhydrate dans l'éther, on obtient 720 mg (48 %) de di-chlorhydrate de (S)-(+)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine. F = 43-45 °C (pâteux), contient 1,4 % d'eau.

CCM (base) : 0,5- 0,6 (dichlorométhane 85 % - méthanol 15 %)
[α]_D¹⁹ = + 26,7 ° (C= 0,6 %, éthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour C₂₃H₃₀Cl₂N₂ + 1/3 H₂O:
C: 66,10, H: 8,79, N: 6,70, Cl: 17,00. Trouvé: C: 66,10, H: 8,95, N: 6,70, Cl: 17,06.

m/z (EI) 338 (M⁺).

Exemple 5

Chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(3,4-dichlorophényl)-acétamide.

a) (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(3,4-dichlorophényl)-acétamide.

De manière analogue à l'exemple 4 (d), à partir de 3,7 g (18 mM) d'acide 3,4-dichlorophénylacétique et de 3,2 g (12,1mM) de (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-méthylamine, préparée selon 2 (b) à partir du précurseur optiquement actif, on isole après chromatographie sur colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle 30 % - hexane 70 %) 3,0 g (55 %) de produit attendu (R_f = 0,3).
F = 83-85 °C.

b) Chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(3,4-dichlorophényl)-acétamide

2,9 g (6,4 mM) de (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(3,4-dichlorophényl)-acétamide sont traités selon le procédé décrit en 1 (e) pour conduire à 2,3 g d'huile incolore. Ce produit est repris par 150 ml d'éther et traité par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther pour donner, après recristallisation dans un mélange éthanol-éther (70 % - 30 %), 1,4 g (56,4 %) de chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(3,4-dichloro-phényl)-acétamide. F = 130-132 °C.

CCM (base) : 0,2 - 0,3 (dichlorométhane 95 % - méthanol 5 %)
[α]_D²⁴ = - 11,0° (C = 2 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour C₁₈H₂₁Cl₃N₂O: C: 55,76, H: 5,46, N: 7,22, Cl: 27,43. Trouvé: C: 55,72, H: 5,50, N: 7,22, Cl: 27,19.

m/z (EI) 351 (M⁺).

Exemple 6

Chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(1-adamantyl)-acétamide.

a) (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(1-adamantyl)-acétamide.

De manière analogue à l'exemple 4 (d), à partir de 3,49 g (18 mM) d'acide 1-adamantylacétique et de 3,2 g (12,1 mM) de (S)-N-(2*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phénylpropyl)-N-méthylamine, on récupère après chromatographie sur silice (éluant: acétate d'éthyle 30 % - hexane 70 %) 3,2 g (60,6 %) de produit attendu (R_f = 0,3). F = 97-99 °C.

d) Chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(1-adamantyl)-acétamide.

Suivant le procédé décrit en 1 (e), à partir de 2,1 g (4,7 mM) de produit précédent, on obtient 1,7 g de composé huileux dont on fait le chlorhydrate. Après recristallisation dans un mélange isopropanol-éther (60-40), on isole 700 mg (39,5 %) de Chlorhydrate de (S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(1-adamantyl)-acétamide.

CCM (base) : 0,2 - 0,3 (dichlorométhane 95 % - méthanol 5 %)
F = 169-171 °C.

$[\alpha]^{19D} = -27,5^\circ$ (C = 0,4 %, éthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour $C_{22}H_{33}ClN_2O$: C: 70,10, H: 8,82, N: 7,43, Cl: 9,40. Trouvé: C: 70,02, H: 8,90, N: 7,47, Cl: 9,54.

m/z (EI) 340 (M^+).

Exemple 7

Di-oxalate de (S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N--(5-phényl)-pentanamine.

a) (S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide.

De manière analogue à l'exemple 4 (d), à partir de 26,5g (100 mM) de (S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-phénylalanine et 19,5 g (110 mM) d'amine 4 (c), on obtient après chromatographie sur silice (éluant: acétate d'éthyle 10 % - hexane 90%) 41,4 g (97,6 %) de produit sous forme d'une huile incolore.

b) ~~(S)-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalanina-~~

mide.

21,2 g (50 mM) de produit précédent sont traités suivant le procédé décrit en 1 (e) pour conduire à 14,3 g (88,2 %) de (S)-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide.

c) Di-oxalate de (S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

La réduction de 5,0 g (15,4 mM) d'amide 7 (b) est conduite comme décrit dans l'exemple 4 (e) et permet d'obtenir 3,7 g (77,5 %) d'amine sous forme d'une huile.

Le produit huileux obtenu est repris par 200 ml d'éther et on rajoute 2,16 g (24 mM) d'acide oxalique en solution dans l'éthanol. Après lavage à chaud dans l'éthanol, on isole 4,8 g (82,3 %) de di-oxalate de (S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine sous forme d'un produit cristallisé blanc. F = 172-174 °C.

CCM (base) : 0,5 - 0,6 (dichlorométhane 85 % - méthanol 15 %)
[α]²⁵_D = + 26,9 ° (C=0,26 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour C₂₅H₃₄N₂O₈: C: 61,21, H: 6,99, N: 5,71. Trouvé: C: 61,03, H: 6,91, N: 5,71.

m/z (EI) 219 (M⁺ - 91).

Exemple 8

Di-oxalate de (R)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

a) (R)-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide.

Suivant les procédés décrits dans les exemples 7 (a) et 7 (b),

à partir de 4,8 g (18 mM) de (R)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-phénylalanine, on obtient 4,8 g (82,3 %) de (R)-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide sous forme d'une huile incolore.

b) Di-oxalate de (R)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

De manière semblable à l'exemple 1 (b), la réduction de 4,7 g (14,5 mM) d'amide 8 (a) conduit à 4,2 g (93,4 %) de produit attendu sous forme d'une huile. Le di-oxalate est réalisé comme décrit en 7 (c) à partir de 4,1 g (13,2 mM) de base, 5,1 g (78,7%) de (R)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine pur sont isolés. F = 173-174 °C.

CCM (base) : 0,5 - 0,6 (dichlorométhane 85 % - méthanol 15 %)
[α]_D²⁰ = - 24,7 ° (C=0,24, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour C₂₅H₃₄N₂O₈: C: 61,21, H: 6,99, N: 5,71. Trouvé: C: 61,12, H: 6,93, N: 5,74.

m/z (EI) 219 (M⁺ - 91).

Exemple 9

Di-oxalate de (S)-(+)-N-(2-méthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

a) (S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-N-méthyl-N'-méthyl-N'--[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide.

De manière analogue à l'exemple 4 (d), à partir de 2 g (7,17 mM) de (S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-N-méthyl-phénylalanine et 1,4 g (7,9 mM) d'amine 4 (c), on obtient après chromatographie sur silice (éluant: acétate d'éthyle 10 % - hexane 90 %) 2,8 g (89,1 %) de produit sous forme d'une huile incolore.

b) (S)-N-méthyl-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide.

2,8 g (6,4 mM) de produit précédent sont traités suivant le procédé décrit en 1 (e) pour conduire à 1,75 g (80,9 %) de (S)-N-méthyl-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide

c) Di-oxalate de (S)-(+)-N-(2-méthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

La réduction de 1,75 g (5,2 mM) d'amide 8 (b) est conduite comme décrit dans l'exemple 4 (e) et permet d'obtenir 1,6 g (77,5 %) d'huile incolore.

Ce produit huileux est repris par 100 ml d'éther et on rajoute 936 mg (10,4 mM) d'acide oxalique en solution dans l'éthanol. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 1,7 g (82,3 %) de di-oxalate de (S)-(+)-N-(2-méthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine sous forme d'un produit cristallisé blanc.

F = 85-87 °C, pâteux.

CCM (base) : 0,3-0,4 (dichlorométhane 90 % - méthanol 10 %)

$[\alpha]^{25}_D = +18,8^\circ$ (C = 1,54 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour $C_{25}H_{36}N_2O_8 + 1/3 H_2O$:
C: 61,11, H: 7,18, N: 5,48. Trouvé: C: 61,22, H: 7,32, N: 5,53.

m/z (EI) 233 ($M^+ - 91$).

Exemple 10

Di-oxalate de (S)-(+)-N-[2-(4-morpholino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

a) (S)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentyl-2-(4-morpholino)-3-phénylpropionamide.

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 4,84 g (15 mM) de (S)-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide 7 (b), 60 ml de diméthylformamide sec, 8,18 g (60 mM) de carbonate de potassium, 4,5 g (30 mM) d'iodure de sodium et 2,14 g (15 mM) de 2,2'-dichloro-diéthylether. Ce mélange est agité à 50 °C pendant 3 heures. Après refroidissement, le produit est extrait par l'acétate d'éthyle, cette phase organique est lavée à l'eau et avec une solution de bicarbonate de sodium à saturation, puis elle est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: mélange d'acétate d'éthyle 20 % et de dichlorométhane 80 %). Après évaporation des fractions contenant le produit de Rf 0,2 en CCM avec le même éluant, on récupère 3,75 g (63,4 %) d'un solide blanc. F = 72-74°C.

b) Di-oxalate de (S)-(+)-N-[2-(4-morpholino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine

Comme décrit pour l'exemple 4 (e), la réduction de 3,7 g (9,3 mM) d'amide 10 (a) conduit à 3,4 g (96 %) de produit base sous forme d'une huile incolore.

Le di-oxalate est préparé à partir de 2,7 g (7,1 mM) de cette huile et de 1,26 g (14 mM) d'acide oxalique. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol-éther (10-90). On obtient 2 g (50 %) d'une poudre blanche hygroscopique de di-oxalate de (S)-(+)-N-[2-(4-morpholino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine. F = 82-84 °C.

CCM (base) : 0,4 - 0,5 (dichlorométhane 90 % - méthanol 10 %)
[α]_D²⁵ = + 26,9 ° (C=1,3 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour C₂₉H₄₀N₂O₉ + 0,8 H₂O :
C: 66,94, H: 8,18, N: 5,78. Trouvé: C: 66,93, H: 8,19, N: 5,72.

m/z (EI) 289 ($M^+ - 91$).

Exemple 11

Oxalate de (S)-(-)-N-[2-(1-pyrrolo)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

a) (S)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentyl-2-(1-pyrrolo)-3-phénylpropionamide.

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 1,6 g (4,9 mM) de (S)-N'-méthyl-N'-[5-(phényl)-pentyl]-phénylalaninamide 7 (b), 20 ml de diméthylformamide, 5mM d'acide chlorhydrique et 660 mg (5 mM) de 2,5-diméthoxy-tétrahydrofuranne. Ce mélange est agité à 80 °C pendant 15 minutes. Après refroidissement, le produit est extrait par l'acétate d'éthyle, cette phase organique est lavée à l'eau et avec une solution de bicarbonate de sodium à saturation, puis elle est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: mélange d'éther 20 % et d'hexane 80 %). Après évaporation des fractions contenant le produit de Rf 0,2 en CCM avec le même éluant, on récupère 1,15 g (61,5 %) d'une huile incolore.

b) Oxalate de (S)-(-)-N-[2-(1-pyrrolo)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

Comme décrit pour l'exemple 4 (e), la réduction de 1,1 g (2,9 mM) d'amide 11 (a) conduit à 1 g (95 %) de produit base sous forme d'une huile incolore.

L'oxalate préparé à partir de cette huile est recristallisé dans un mélange isopropanol-éther (10-90). On obtient 370 mg (28 %) d'oxalate de (S)-(-)-N-[2-(1-pyrrolo)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine. F = 129-131 °C.

CCM (base) : 0,7 - 0,8 (dichlorométhane 90 % - méthanol 10 %)

$[\alpha]^{20}_D = - 34,6^\circ$ (C=1,04 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour $C_{27}H_{34}N_2O_4$: C: 72,0, H: 7,55, N: 6,22. Trouvé: C: 71,91, H: 7,55, N: 6,24.

m/z (EI) 360 (M^+).

Exemple 12

Di-oxalate de (S)-(+)-N-[2-(1-pyrrolidino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

a) (S)-N-(1-pyrrolidinyl)-phénylalanine.

Dans un tricol de 250 ml, on introduit 48 ml d'une solution 1,5 M de di-aldéhyde butyrique-1,4 (préparé selon le procédé décrit dans la publication de G.F. Costello, R. James, J.S.Shaw, A.M. Slater et N.C.J. Stutchbury, J.Med.Chem., 1991, 34, 181-189) à un mélange maintenu sous agitation à 0°C et constitué de 12,9 g (60 mM) de chlorhydrate de l'ester méthyl-lique de L-phénylalanine dans 90 ml d'éthanol et 6 ml d'acide acétique glacial. Puis 7,2 g (114,6 mM) de cyanoborohydrure de sodium sont ajoutés par petites fractions. Le pH de la solution est maintenu à 5 par addition d'acide acétique, puis après agitation pendant une nuit à température ambiante, la solution est refroidie et le mélange est extrait par 2 fois 100 ml de dichlorométhane après avoir rajouté suffisamment de potasse en pastille pour la rendre basique. La phase organique est lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation à sec on obtient 6,6 g d'huile incolore. Ce résidu huileux est repris par 60 ml d'acide chlorhydrique 6 N et porté à reflux pendant 2 heures. Après évaporation à sec, le produit est repris par 70 ml d'éthanol et 30 ml de propylène glycol puis porté à reflux. Il se forme un précipité blanc qui est isolé par filtration et lavé à l'éthanol. Soit 1,9 g (13,6 %) de poudre blanche. F = 224-226 °C.

b) (S)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentyl-2-(1-pyrrolidino)-3-phénylpropionamide.

A partir de 1,9 g (8,15 mM) d'acide 12 (a) précédemment préparé et 1,45 g (8,2 mM) d'amine 4 (c) suivant le procédé décrit pour l'exemple 4 (d), on obtient après chromatographie sur silice (éluant: acétate d'éthyle 50 % - dichlorométhane 50 %) 1,76 g (57,1 %) de produit attendu sous forme d'un solide blanc de Rf 0,2 dans le mélange éluant précédent. F = 47-49°C.

c) Di-oxalate de (S)-(+)-N-[2-(1-pyrrolidino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

La réduction de 1,7 g (4,5 mM) d'amide 12 (b) est réalisée suivant le mode opératoire décrit pour l'exemple 4 (e) et permet d'obtenir 1,5 g (91,6 %) d'huile incolore qui est du (S)-(+)-N-[2-(1-pyrrolidino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine sous forme base. Le di-oxalate est préparé à partir de 800 mg de cette huile, on obtient 1,1 g (78,3 %) de poudre blanche très hygroscopique. F = 54-56°C, pâteux.

CCM (base) : 0,3 (dichlorométhane 90 % - méthanol 10 %)
[α]_D²⁵ = + 23,2 ° (C=1,08 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour C₂₉H₄₀N₂O₈: C: 63,95, H: 7,40, N: 5,14. Trouvé: C: 64,02, H: 7,42, N: 5,18.

m/z (EI) 273 (M⁺-91).

Exemple 13

Oxalate de (S)-(-)-N-[2-(1-butyramido)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

Dans un ballon tricol de 100 ml équipé d'un agitateur magnétique et placé dans un bain de glace, on introduit 2,5 g

(8mM) d'amine 7 (c) sous forme base, 25 ml de tétrahydrofurane sec et 890 mg (8,8 mM) de triéthylamine. On coule sur ce mélange maintenu sous agitation, 933mg (8,8 mM) de chlorure de l'acide butyrique dilué dans 10 ml de tétrahydrofurane. Après 1 heure, le mélange réactionnel est jeté dans 100 ml d'eau glacée et le produit est extrait par 2 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Ce résidu huileux est repris par 200 ml d'éther anhydre et, après addition de 810 mg (9 mM) d'acide oxalique en solution dans l'éther, on récupère le sel sous forme d'un précipité blanc. Après recristallisation dans l'éthanol, on isole 2,5 g (66,4 mM) d'oxalate de (S)-(-)-N-[2-(1-butyramido)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine. F = 167-169 °C.

CCM (base) : 0,5 - 0,6 (dichlorométhane 90 % - méthanol 10 %)
[α]_D²⁰ = - 10,2 ° (C=1,47 %, éthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour C₂₇H₃₈N₂O₅ + 0,4 H₂O:
C: 68,13, H: 8,18, N: 5,87. Trouvé: C: 67,92, H: 8,14, N: 5,87.

m/z (EI) 380 (M⁺).

Exemple 14

Di-oxalate de (S)-(+)-N-[2-(1-butanamino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

Suivant le mode opératoire décrit pour l'exemple 4 (e), la réduction de 2,0 g (5,26 mM) de l'amide décrit dans l'exemple 13 utilisé sous sa forme base conduit à 1,85 g (96 %) d'huile incolore. Le di-oxalate est préparé suivant le protocole opératoire habituel, à partir du résidu huileux précédent, on isole 1,85 g (67,7 %) de di-oxalate de (S)-(+)-N-[2-(1-butanamino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine sous

forme d'une poudre blanche très hygroscopique.

CCM (base) : 0,5 - 0,6 (dichlorométhane 90 % - méthanol 10 %)

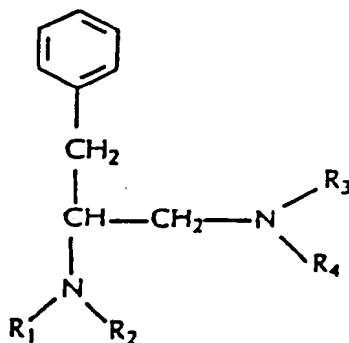
$[\alpha]^{25}_D = + 19,0$ (C=1,84 %, méthanol)

Analyse élémentaire: calculée pour $C_{29}H_{42}N_2O_8 + 1/3 H_2O$:
C: 63,14, H: 7,85, N: 5,04. Trouvé: C: 63,15, H: 7,75, N: 5,08.

m/z (EI) 176 ($M^+ - 190$).

Le tableau I représente les composés les plus remarquables répondant à la formule I. La préparation de ces composés représentatifs a été décrite en détail dans les exemples ci-dessus.

TABLEAU I



EXEMPLE n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sel/base	Stéréoisomère
1	H	H	H	-C(O)-(CH ₂) ₄ -Phe	Fumarate	(S)
2	H	H	CH ₃	-C(O)-(CH ₂) ₄ -Phe	Fumarate	(R,S)
3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-C(O)-(CH ₂) ₄ -Phe	HCl	(S)
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	2 HCl	(S)
5	H	H	CH ₃	-C(O)-CH ₂ - 3,4-diClPhe	HCl	(S)
6	H	H	CH ₃	-C(O)-CH ₂ - 1-adamantyl	HCl	(S)
7	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	Di-oxalate	(S)
8	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	Di-oxalate	(R)
9	CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	Di-oxalate	(S)
10	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	Di-oxalate	(S)
11	-CH=CH-CH=CH-		CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	oxalate	(S)
12	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	Di-oxalate	(S)
13	-C(O)-nPropyl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	oxalate	(S)
14	nButyl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -Phe	Di-oxalate	(S)

Evaluation biologique

Résultats "in-vitro" :

La liaison des composés de l'invention sur les sites sigma est mesurée suivant la technique décrite par B.L. Largent, A.L. Gundlach, et S.H. Snyder [Proc. Natl. Acad. USA., 1984, 81, 4983] . Les préparations membranaires sont réalisées à partir de cerveaux de rats (Sprague-Dawley, 150-170 g). Les cerveaux sont pesés et homogénéisés avec un Polytron dans 25 volumes de tampon Tris-HCl pH 7,7 à +4°C. L'homogénat est ensuite centrifugé à 45 000 g durant 10 mn et le surnageant éliminé. Le culot de centrifugation est rincé 2 fois par du tampon Tris-HCl pH 7,7 à +4°C puis repris par 80 volumes de tampon Tris-HCl pH 8,0 à +25°C. Les fractions membranaires (0,4 ml) sont ensuite incubées en présence de concentrations croissantes de la drogue de référence (pentazocine 10^{-10} à 10^{-5} M) ou des produits à tester (10^{-10} à 10^{-5} M) et le ligand radioactif ([3 H]-Propyl-3-(3-hydroxyphenyl)pipéridine ([3 H]-PPP), 3 nM, 90-120 Ci/mmol, New England Nuclear, Dupont de Nemours) pendant 120 min à température ambiante. L'essai se termine par filtration à travers un filtre Whatman GF/B sous aspiration à l'aide d'un appareil Brandel. Les filtres sont rincés 3 fois par du tampon Tris-HCl pH 7,7 à +4°C. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 10 μ M de pentazocine.

Les filtres sont distribués dans des flacons de comptage. La radioactivité 3 H a été comptée par scintillation en milieu liquide en utilisant le milieu scintillant Formula 989 (New England Nuclear, Dupont de Nemours) et un compteur à scintillation LS 6000 TA (Beckman).

Les courbes d'inhibition sont analysées à l'aide du programme Ligand [G.A. Mc Pherson, , Computer Programs in Biomedicine, 1983, 17, 107] et une IC₅₀ et un K_i sont calculés.

TABLEAU II

Exemple n°	Sigma Ki (nM)	D2 Ki (nM)
1	38	11 500
2	7	i*
4	6	i
5	14	i
6	13	i
7	5,5	i
8	11	i
9	3	i
10	38	i
11	50	5 000
12	12	i
13	55	i
14	7	7 500

* i = inactif (déplacement < 30 % à 10 000 nM)

La liaison des composés au récepteur dopaminergique D₂ est mesurée suivant la méthode décrite par M. Terai, K. Hidaka, and Y. Nakamura.[Eur. J. Pharmacol., 1989, 173, 177] . Des striata de rats sont pesés et homogénéisés avec un Polytron dans 9 volumes de tampon Tris 50 mM, EDTA 5 mM, MgCl₂ 8 mM, pH 7,15 à +4°C. L'homogénat est ensuite centrifugé à 18 000 g durant 20 mn et le surnageant est éliminé. Le culot de centrifugation est repris dans 200 volumes de tampon d'incubation (Tris 50 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, NaCl

120 mM, KCl 5 mM, ascorbate 0,1% et pargyline 10 μ M, pH 7,15 à +25°C). Les fractions membranaires (0.4 ml) sont alors incubées en présence de concentrations croissantes de la drogue de référence (sulpiride 10^{-10} à 10^{-5} M) ou des produits à tester (10^{-10} à 10^{-5} M) et le ligand radioactif ($[^3\text{H}]$ -YM-091512, 0,1 nM, 70-87 Ci/mmol, New England Nuclear, Dupont de Nemours). Les échantillons sont incubés pendant 60 min à température ambiante. L'essai est terminé par filtration à travers un filtre Whatman GF/B sous aspiration à l'aide d'un appareil Brandel. Les filtres sont rincés 4 fois par le tampon d'incubation à +4°C. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 3 μ M de sulpiride. Le comptage de la radioactivité et l'analyse des résultats sont effectués ainsi qu'il a été décrit plus haut.

Les résultats présentés dans le Tableau II montrent que les composés décrits ont une haute affinité et une forte sélectivité pour les récepteurs sigma.

Résultats "in-vivo" :

Antagonisme des convulsions et de la mortalité induites par l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA)

Le délai d'apparition des convulsions (cloniques et toniques) et la durée de survie après l'injection du NMDA (175 mg/kg, i.p.) sont mesurés chez la souris Swiss mâle (20 -25 g) selon la méthode décrite par J.D. Leander, R.R. Lawson, P.L. Ornstein et D.M. Zimmerman [Brain Research, 1988, 448, 115-120] . Les produits à tester sont injectés par voie i.p. 30 mn avant le début du test.

TABLEAU III

Exemple n°	Dose (mg/ kg)	Délai d'apparition des convulsions (minutes)	Délai d'apparition de la mort (minutes)
1	1	13,8 ± 2,8 *	15,4 ± 2,7
	10	14,7 ± 2,7 *	17,5 ± 2,6 *
4	10	14,2 ± 2,7 *	17,9 ± 2,8 *
5	1	18,3 ± 3,2 *	19,8 ± 2,8 *
	10	13,2 ± 2,1 *	15,5 ± 1,9 *
Témoins	0	6,4 ± 0,9	9,6 ± 1,1

* résultat significatif pour $p < 0,05$

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau III. Un effet anticonvulsivant et un effet protecteur vis à vis de la toxicité induite par le NMDA sont observés pour plusieurs composés administrés à des dose de 1 mg/ kg.

Hypoxie normobare

Le temps de survie (délai d'apparition du 1^{er} "gasp" respiratoire) est mesuré chez des souris Swiss mâles (20 -25 g) exposées à une atmosphère pauvre en oxygène (96% N₂, 4% O₂) suivant la technique décrite par J.C. Lamar, H. Poignet, M. Beaughard et G. Dureng, [Drug Development Research, 1988, 14, 297-304] . Les produits à tester et la drogue de référence (vincamine 20 mg/kg) sont injectés par voie i.p. 30 mn avant le début du test.

Les résultats décrits dans le tableau IV sont représentatifs de l'effet des composés de l'invention.

TABLEAU IV

Exemple n°	Dose (mg/kg)	Délai d'apparition de l'hypoxie (1 ^{er} gasp) en secondes	Délai d'apparition de la mort
2	1	161 ± 38 *	289 ± 11 *
4	10	134 ± 30 *	196 ± 22 *
5	10	134 ± 25 *	199 ± 17 *
6	1	129 ± 37 *	203 ± 26 *
Témoin	0	34 ± 4	128 ± 16
Vincamine	20	206 ± 22 *	266 ± 23 *

* résultat significatif pour $p < 0,05$

Antagonisme de la toxicité de groupe induite par l'amphétamine

Les souris Swiss mâles (20 -25 g) sont traitées par le sulfate de dexamphétamine (8 mg/ kg, i.p.) puis placées dans des cages de dimension 25 x 19,5 x 13,5 cm (10 souris par cage) [M.R.A. Chance, J. Pharmacol., 1946, 87, 289-296]. Les animaux morts sont dénombrés 1, 2, 3, 4, 5 et 24 heures après. Les produits à tester sont injectés par voie i.p. 30 mn avant l'amphétamine. A la dose de 30 mg/ kg, les composés décrits dans les exemples 1 et 2, protègent 90 % des animaux.

Antagonisme des stéréotypies induites par l'amphétamine

Les souris Swiss mâles (20 -25 g) sont traitées par le sulfate de dexamphétamine (8 mg/ kg, i.p.) et placées dans des cages individuelles. L'intensité de stéréotypies est déterminée toutes les 10 min durant 2 heures selon l'échelle suivante [P. Simon P. et R. Chermat, J. Pharmacol., 1972, 3, 235] : 0 = absence stéréotypie et de mouvement anormal, 1 = rares mouvements stéréotypés ou reniflement presque continu, la tête de l'animal étant dirigée vers le haut, 2 = reniflements intenses ou mouvements saccadés et rapides de la tête, parfois interrompus par de courtes phases de mâchonnements, 3 = mouvements stéréotypés intenses et continu (mâchonnements, léchages, déplacements de la tête), souvent accompagnés de mouvements répétés des pattes antérieures contre une paroi de la cage. Les produits à tester sont administrés par voie i.p. 30 mn avant l'amphétamine. Une diminution significative des mouvements stéréotypés est observée avec les molécules correspondant aux exemples 2, 5 et 6 à la dose de 1mg/ kg.

Antagonisme de la réponse comportementale et de l'hypothermie induites par l'apomorphine

Les souris Swiss mâles (20 -25 g) sont traitées par

l'apomorphine (1 mg/ kg, s.c.). La réponse comportementale (comportement d'escalade et stéréotypies) et l'hypothermie induites par l'apomorphine sont déterminées respectivement 20 et 30 mn après son administration selon le protocole défini par A.J. Puech, R. Chermat, M. Poncelet, L. Doaré et P. Simon [Psychopharmacol. , 1981, 75, 84]. La présence ou l'absence du comportement d'escalade (climbing) est notée. L'intensité des stéréotypies est déterminée 20 minutes après selon l'échelle suivante : 0 = absence de stéréotypie et/ou de mouvement anormal, 1 = rares mouvements stéréotypés ou reniflements intermittents, 2 = mouvements saccadés et rapides de la tête, reniflements, léchages, 3 = phase de léchage et de mâchonnement intense. Les produits de l'invention et la drogue de référence (halopéridol 0,5 mg/ kg) sont injectés par voie i.p. 30 mn avant l'apomorphine. La température rectale est mesurée.

L'analyse statistique des résultats (tests ANOVA et de Dunnett) est réalisée à l'aide du logiciel Statview (Brain-Power) pour l'ensemble des tests décrits précédemment.

TABLEAU V

Exemple n°	Dose (mg/ kg)	Escalade (climbing) %	Stéréotypies	Température (°C)
1	1	10 *	1,0±0,3 *	33,6±0,4
2	1	20 *	1,9±0,2	33,5±0,6
4	1	20 *	1,7±0,1	34,7±0,6 *
6	1	30 *	1,5±0,4 *	36,5±0,6 *
Témoin	0	83,3	2,1±0,1	33,3±0,3
Halopéridol	0,5	10 *	1,1±0,2 *	34,9±0,4 *

* résultat significatif pour $p < 0,05$

Les résultats présentés dans le tableau V ci-dessus montrent que les composés décrits ont un profil pharmacologique assez proche de celui de l'halopéridol qui est un médicament antipsychotique classique.

Utilisation thérapeutique

Pour l'utilisation thérapeutique des composés de la formule I comme neuroprotecteurs, anxiolytiques et pour le traitement des troubles psychotiques, des dyskinésies, des convulsions, des troubles de la mémoire et des inflammations, les doses administrées aux patients sont comprises entre 0,1 et 10 000 mg par jour. Pour un adulte normal pesant 70 kg, ces doses s'établissent entre 0,001 à 100 mg/ kg de poids corporel et par jour. Les doses thérapeutiques peuvent varier suivant l'état clinique du malade et sont établies par l'homme de l'art. L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Compositions pharmaceutiques

Cette invention comprend aussi l'ensemble des compositions pharmaceutiques contenant les composés de la formule I en association avec tous les adjuvants et ingrédients pharmaceutiquement acceptables.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions. La confection des formes orales peut associer un ou plusieurs des produits suivants: lactose, saccharose, amidon, esters de cellulose, talc, acide stéarique, stéarate de magnésium, oxyde de magnésium, sels de calcium ou de magnésium de l'acide phosphorique ou de l'acide sulfurique, gélatine, gomme d'acacia, alginate de sodium, polyvinylpyrrolidone, alcools polyvi-

nyliques.

Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions stériles aqueuses ou non aqueuses ou de suspensions pour perfusion ou pour injection, ces solutions ou ces suspensions peuvent être préparées extemporanément à partir de poudres ou de granulés stériles pouvant contenir un ou plusieurs des adjuvants cités plus haut ainsi qu'un véhicule aqueux ou non aqueux .

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base des composés selon l'invention, se présentent sous forme d'onguents, de teinture, de crème, de pommades, de poudres, de suspensions, de solutions, de lotions, de gels. Les compositions par voie topique contiennent de préférence de 0,001 à environ 5 % en poids de composé(s) de formule (I) . Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres ou des pommades.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des anti-oxydants.

A titre d'exemple, il est présenté la formulation de comprimés et d'onguents préparés selon les méthodes usuelles connues par l'homme de l'art:

- comprimés de 0,2 g:

Substance active de l'exemple 5	5 à 50 mg
Phosphate bicalcique	20 mg
Lactose	30 mg
Talc	10 mg
Stéarate de magnésium	5 mg
Amidon en quantité suffisante pour	200 mg

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 5 peut être remplacé par la même quantité de composés des exemples 1 à 15.

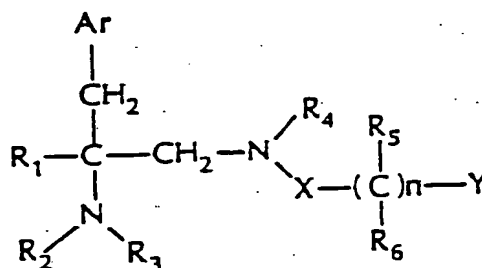
- onguent:

Substance active de l'exemple 2	1 à 5 mg
alcool stéarylique	3 g
Lanoline	5 g
Vaseline	15 g
Eau distillée en quantité suffisante pour	100 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 2 peut être remplacé par la même quantité de composé des exemples 1 à 15.

REVENDICATIONS

1. Composés diaminés répondant à la formule générale suivante:



dans laquelle:

n est un nombre sélectionné de 0 à 8;

R_1 représente un hydrogène, un reste alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, hydroxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent indépendamment un hydrogène, un reste alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, hydroxyalkyle, haloalkyle, cycloalkylalkyle, alcoxyalkyle, haloalcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, carboxyalkyle, alcanoyl, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, arylsulfinyle et arylsulfonyl;

R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former un cycle répondant à la formule:



où A représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote substitué par un reste hydrogène, un reste alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle;

m est un nombre sélectionné de 1 à 3;

R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former un cycle hydrocarboné insaturé de C_4 à C_8 ;

R_5 et R_6 pris ensemble peuvent former un cycle (2 à 8 C);

X représente une liaison simple, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$;

Y est un reste alkyle, cycloalkyle, hydroxyalkyle, haloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, alcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkényle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, carboxyalkyle, alcanoyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, arylsulfinyle, arylsulfonyl, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, aralcoxy, hétéroaralcoxy, arylamino, hétéroarylamino, aralkylamino, hétéroaralkylamino, arylthio, hétéroarylthio, aralkylthio, hétéroaralkylthio; chacun des groupes Y précédents peut de plus porter un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi les radicaux hydrogène, hydroxy, alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, hydroxyalkyle, halo, haloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, alcoxyalkyle, haloalcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, carboxyalkyle, alcanoyle, cyano, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkényle et alkynyle;

Ar est un radical sélectionné parmi les radicaux suivants: aryle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, aralcoxy, hétéroaralcoxy, arylamino, hétéroarylamino, aralkylamino, hétéroaralkylamino, arylthio, hétéroarylthio, aralkylthio, hétéroaralkylthio; chacun des groupes Ar précédents peut de plus porter un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi les radicaux hydrogène, hydroxy, alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, hydroxyalkyle, halo, haloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, alcoxyalkyle, haloalcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle, carboxyalkyle, alcanoyle, cyano, amino, nitro, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkényle et alkynyle; ainsi que tous leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec les acides minéraux et organiques.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés par le fait que:

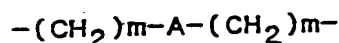
n est un nombre sélectionné de 0 à 8;

R₁ représente un hydrogène, un reste alkyle de C₁ à C₃, alkyle ramifié, alkényle, cycloalkyle, aralkyle, aryle, alké-

nylalkyle, alkynylalkyle;

R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent indépendamment un hydrogène, un reste alkyle de C₁ à C₈, alkyle ramifié, alkényle cycloalkyle, hydroxyalkyle cycloalkylalkyle, alcoxyalkyle, aralkyle, aryle, alkénylalkyle, alkynylalkyle;

R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former un cycle répondant à la formule:



où A représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote substitué par un reste hydrogène, un reste alkyle de C₁ à C₃;

m = 2;

R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former un cycle hydrocarboné insaturé de C₄ à C₅;

X représente une liaison simple, -CH₂-, -C(=O)-;

Y est un reste alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, adamantyle, aralkyle, aryle, alkényle, alkénylalkyle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, aralcoxy, hétéroaralcoxy, chacun des groupes Y précédents peut de plus porter un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi les radicaux hydrogène, hydroxy, alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, adamantyle, halo, haloalkyle, aralkyle, aryle, carboxyalkyle, alkanoyle, cyano, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkényle et alkynyle;

Ar est un radical sélectionné parmi les radicaux suivants: aryle, hétéroaryle, aryloxy, hétéroaryloxy, aralcoxy, hétéroaralcoxy, chacun des groupes Ar précédents peut de plus porter un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi les radicaux hydrogène, hydroxy, alkyle, alkyle ramifié, cycloalkyle, adamantyle, halo, haloalkyle, aralkyle, aryle, carboxyalkyle, alkanoyle, cyano, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkényle et alkynyle, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec les acides minéraux et organiques;

3. Composés suivant la revendication 1 ou la revendication 2, comprenant les composés racémiques correspondant à la formule I ainsi que leurs énantiomères optiquement actifs, y compris ceux possédant la configuration absolue en R₁ telle que fixée par un acide aminé naturel (L) précurseur de synthèse.

4. Composés selon l'une des revendications précédentes et choisis parmi:

(S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-(5-phényl)-valéramide;

(R,S)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide;

(S)-(-)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-valéramide;

(S)-(+)-N-(2-diméthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(3,4-dichlorophényl)-acétamide;

(S)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(1-adamantyl)-acétamide;

(S)-(+)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(R)-(-)-N-(2-amino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-(2-méthylamino-3-phénylpropyl)-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(4-morpholino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-

phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(1-pyrrolo)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(1-pyrrolidino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(1-butyramido)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine;

(S)-(+)-N-[2-(1-butanamino)-3-phénylpropyl]-N-méthyl-N-(5-phényl)-pentanamine.

5. Composés selon l'une des revendications précédentes se présentant sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composés selon l'une des revendications précédentes se présentant sous forme de mélange racémique ou bien sous forme d'énantiomères R ou S.

7. Compositions pharmaceutiques comprenant une quantité thérapeutiquement active suffisante des composés définis par les revendications 1 à 6 en association avec des substances adjuvantes.

8. Utilisation des composés définis par les revendications 1 à 6 comme médicaments.

9. Utilisation des composés définis par la revendication 8 dans le traitement des troubles psychotiques, des dyskinesies, dans des convulsions et des souffrances cérébrales notamment celles consécutives à des épisodes d'hypoxie, d'anoxie ou d'ischémie.

10. Utilisation des composés définis par les

revendications 1 à 6 comme médicament anxiolytique.

11. L'utilisation des composés définis par les revendications 1 à 6 comme médicament anti-inflammatoire, particulièrement dans les arthrites et dans les inflammations cutanées.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CH 93/00106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ C07C233/40; A61K31/16; C07C233/37; C07C233/36; C07C211/27;
 A61K31/135; C07D295/125; A61K31/535; C07D207/325; A61K31/40
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ C07C; C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Vol. 35, No. 1, January 1992, WASHINGTON US pages 38 - 47 B. R. DE COSTA ET AL. 'Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of a Novel Class of N-(Arylethyl)-N-alkyl- 2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines: Structural Requirements and Binding Affinity at the sigma-Receptor' (cited in the application) see abstract; page 43, last paragraph, table IV, example 15; page 44, table VIII; page 45, left-hand column, line 10 - line 20	1-11
A	EP, A, 5 039 706 (W.W. WILKERSON) 13 August 1991 (cited in the application) see claims 1,14; examples 36,45	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 1993 (28.06.93)

Date of mailing of the international search report

2 July 1993 (02.07.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

CH 9300106
SA 72424

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

28/06/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-5039706		None	

epo form 1001

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/CH 93/00106

Demande internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 C07C233/40; C07C211/27; C07D207/325	A61K31/16; A61K31/135; A61K31/40	C07C233/37; C07D295/125; C07C233/36 A61K31/535
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07C ; C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ² des passages pertinents ¹¹	No. des revendications visées ¹⁴
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 35, no. 1, 10 Janvier 1992, WASHINGTON US pages 38 - 47 B. R. DE COSTA ET AL. 'Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of a Novel Class of N-(Arylethyl)-N-alkyl- 2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines: Structural Requirements and Binding Affinity at the sigma-Receptor' cité dans la demande voir abrégé; page 43, dernier alinéa, table IV, exemple 15; page 44, table VIII; page 45, colonne de gauche, ligne 10 - ligne 20 --- -/--	1-11
<p>^o Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
28 JUIN 1993		- 2. 07. 93
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		SEUFERT G.H.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁴(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUEES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie ^a	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,5 039 706 (W. W. WILKERSON) 13 Août 1991 cité dans la demande voir revendications 1,14; exemples 36,45 -----	1

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

CH 9300106
SA 72424

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

28/06/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-5039706		Aucun	

EPO FORM P0012

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)

BEST AVAILABLE COPY